

#2
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JC872 U.S. PTO
09/882382
06/15/01

Applicants: LEE *et al.*

Atty. Dkt. No.: 1408.017

Serial No.: UNKNOWN

Filed via "Express Mail": June 15, 2001

Priority Data: KR 2000-33330 June 16, 2000

Title: TRANSDERMAL PREPARATION CONTAINING HYDROPHILIC OR
SALT-FORM DRUG

Assistant Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, D.C. 20231

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 USC §119(a)

Dear Sir:

Applicants hereby claim the benefit of the filing date of Korean Patent Application:

KR 2000-33330

Filed June 16, 2000

In compliance with the requirements of 35 USC §119(b), a certified copy of the application for which a claim for foreign priority is made is enclosed herewith.

Respectfully submitted,

Date: June 15, 2001

Candice J. Clement

Candice J. Clement
Attorney for Applicants
Registration Number 39,946
HESLIN & ROTHENBERG, P.C.
5 Columbia Circle
Albany, New York 12203
Telephone: (518) 452-5600
Facsimile: (518) 452-5579

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 특허출원 2000년 제 33330 호
Application Number

출원 년 월 일 : 2000년 06월 16일
Date of Application

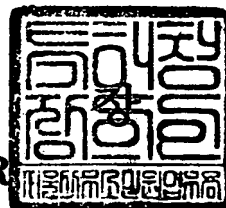
출원 인 : 주식회사 태평양
Applicant(s)



2001 년 06 월 04 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2000.06.16
【발명의 명칭】	친수성 또는 염의 형태로 된 약물을 함유하는 경피흡수제
【발명의 영문명칭】	Transdermal Preparation Containing Hydrophilic or Salt-form Drugs
【출원인】	
【명칭】	주식회사 태평양
【출원인코드】	1-1998-003983-5
【대리인】	
【성명】	윤동열
【대리인코드】	9-1998-000307-3
【포괄위임등록번호】	1999-000310-4
【대리인】	
【성명】	이선희
【대리인코드】	9-1998-000434-4
【포괄위임등록번호】	1999-000326-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이완석
【성명의 영문표기】	LEE,Wan Suk
【주민등록번호】	710805-1671416
【우편번호】	463-010
【주소】	경기도 성남시 분당구 정자동 33-6
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이영대
【성명의 영문표기】	LEE,Young Dae
【주민등록번호】	720608-1767912
【우편번호】	449-900
【주소】	경기도 용인시 기흥읍 보라리 314-1
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

김정주

【성명의 영문표기】

KIM, Jung Ju

【주민등록번호】

630103-1462727

【우편번호】

449-840

【주소】

경기도 용인시 수지읍 봉덕천리 703 동보아파트 102동 60호

【국적】

KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
 윤동열 (인) 대리인
 이선희 (인)

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

14 면 14,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

9 항 397,000 원

【합계】

440,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통 [1999년 1월 4일자 포괄위임등록]

【요약서】**【요약】**

본 발명은 친수성 또는 염의 형태로 된 약물을 피부를 통하여 투여하기 위한 경피 투여 제제에 관한 것으로, 점착기제로서 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 측쇄로 가지고 있는 아크릴계 점착기제를 사용하여 피부흡수능을 향상시킨 것을 특징으로 한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

경피투여제제*친수성 약물

【명세서】

【발명의 명칭】

친수성 또는 염의 형태로 된 약물을 함유하는 경피흡수제제{Transdermal Preparation Containing Hydrophilic or Salt-form Drugs}

【도면의 간단한 설명】

도1은 본 발명에 따른 제제 및 비교예에 있어서 염 형태의 약물의 용출율을 보여주는 그래프이다.

도2는 본 발명에 따른 제제 및 비교예에 있어서 염 형태의 약물의 용출율을 보여주는 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<3> 본 발명은 경피투여형 제제에 관한 것이며, 보다 상세하게는 친수성(hydrophilic) 또는 염(salt)의 형태로 된 약물을 보다 높은 농도로 제제에 함유시키고, 피부흡수능을 향상시킨 경피투여형 제제에 관한 것이다.

<4> 최근의 새로운 약물전달시스템(Drug Delivery System)이 각광 받기 시작하여 약학 관계 연구 개발에 많은 부분을 차지하고 있다. 이러한 약물전달시스템의 목적은 약물투여의 효율성과 안전성 및 환자의 편의성을 제공하는 데 있다. 다양한 약물전달시스템 중에서 투여경로 변경에 의한 경피투여시스템(Transdermal Drug Delivery System)의 개발이 선도적 역할을 담당하였다. 지금까지 니트로글리세린 (nitroglycerin), 이소소르비드

디니트레이트(isosorbide dinitrate), 에스트라디올 (estradiol), 스코폴라민 (scopolamine), 클로니딘 (clonidine), 니코틴(nicotine), 테스토스테론(testosterone), 펜타닐(fentanyl) 및 툴로부테롤(tulobuterol) 등의 약물들을 주성분으로 하는 경피투여 시스템을 이용한 제제들이 개발되어 시판되고 있으며, 그 밖의 많은 약물들을 이용한 경피투여시스템에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

<5> 이러한 경피투여시스템은 기존의 경구투여나 주사제 등에 비해 많은 이점을 지니고 있다. 예를 들어 경구로 투여된 약물은 위장관(gastrointestinal tract)에서 흡수되어, 전신순환혈(systemic circulation)에 들어가기 전에 간(liver)에서 여러 가지 효소에 의해 대사되는 초회통과효과(first-pass effect)로 인해 대부분의 약물이 비활성 대사체(inactive metabolite)로 변환되어 약효가 감소되며, 특히 비스테로이드성 소염제 등과 같은 약물들은 경구투여 후 위장장애가 빈번히 발생하지만, 이를 피부를 통해 투여함으로써 초회통과효과를 회피하고 위장장애의 정도 및 발생빈도를 감소시킬 수 있다. 그리고 경피투여 시스템의 경우 약물의 혈중농도를 장시간동안 일정하게 지속적으로 유지할 수 있어 경구투여나 주사제의 경우에서처럼 투여직후 약물의 높은 혈중농도로 인한 부작용을 예방할 수 있고, 반감기가 짧아 빈번히 투여해야 하는 약물의 경우 투여횟수를 줄일 수 있으며, 부작용이 발생했을 때 즉시 적용을 중단할 수 있는 장점이 있다.

<6> 그러나 신체표면을 이루고 있는 피부는 외부물질의 체내유입에 대한 장벽(barrier)으로 작용을 하고 있기 때문에, 약물의 투과과정에 있어서 피부 자체

가 속도제한과정(rate-limiting step)으로 작용하여 약물의 투과성이 제한적일 수밖에 없다. 따라서 스코폴라민, 니트로글리세린 등 극소수 약물을 제외한 일반적인 약물들은 약리학적 효과를 발휘할 만큼 충분한 양이 피부를 통하여 흡수되기는 어렵다. 더욱이 친수성 약물이나 염의 형태로 된 약물은 자체의 극성이 커서 일반적인 약물에 비해 피부를 통해 흡수되기가 곤란하다는 것은 주지의 사실이다.

<7> 이를 극복하기 위해 제시되고 있는 방법으로는 경피투여시스템 내에서 약물농도를 증가시켜 경피투여시스템으로부터 피부로의 분배(partition)를 증가시키는 방법, 수분투과율이 낮은 재료를 사용하여 땀이나 수분의 방출을 차단하여 피부를 수화시키는 방법, 피부의 외부물질에 대한 장벽 기능을 저하시키는 피부흡수증진제 (skin permeation enhancer)를 사용하는 방법 및 초음파나 전류 등을 이용하는 방법 등이 있으며 이에 대한 연구가 현재 활발히 진행되고 있다.

<8> 한편, 지금까지 경피투여 제제에 적용되는 약물과 관련하여, 친수성 또는 염의 형태로 된 약물은 기재와의 상용성(compatibility)이 좋지 않고 피부흡수도 소수성(hydrophobic) 또는 베이스(base) 약물에 비해 떨어지는 경향이 있으므로, 주로 소수성 또는 베이스 약물을 사용하여 왔다.

<9> 그러나, 약물을 염의 형태로 하는 이유는 물에 난용성인 약물의 가용화, 좋지 않은 냄새와 맛의 은폐(masking), 액상인 약물의 분말화 또는 약물의 안정성(stability) 확보 등을 위해서였다. 따라서 베이스 약물이 냄새가 좋지 않거나 안정성이 확보되지 않을 경우에는 경피투여시스템 제제로 개발하는데 많은 제약이 따랐다.

<10> 그리고 일반적으로 경피투여형 플라스틱과 패취류에 사용되는 기재들은 상온에서 제제를 장시간동안 피부에 부착하기에 충분한 점착물성을 가지고 있어야 한다. 이러한

기제에는 아크릴, 고무 및 실리콘계 감압(pressure-sensitive) 점착기제 등이 있으나 이들 중 고무 및 실리콘계 점착기제는 기본적으로 아크릴계 점착기제에 비해 소수성인 특성을 가지고 있기 때문에, 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 점착기제로는 아크릴계 점착기제가 적당하다.

<11> 그러나 아크릴계 점착기제라 하더라도, 이들 아크릴계 점착기제 중에서 친수성에 가까운 에멀전(emulsion) 타입의 아크릴계 점착기제는, 염의 형태로 된 약물이 과량으로 혼합될 경우 에멀전 상태가 깨어져 점착기제가 침전된다. 따라서 약리학적으로 효과를 발휘하기에 충분한 양의 약물을 함유시키기가 어렵게 되어 경피흡수 패취제로 제조하기에 상당한 어려움이 따른다.

<12> 상기한 문제를 해결하기 위해 지금까지 친수성 또는 염의 형태로 된 약물을 점착기제에 함유시키기 위해 폴리에틸렌글리콜, 글리세린 등의 용해보조제 만을 첨가하거나, 친수성인 폴리비닐피롤리돈 등을 아크릴계 점착기제에 도입하는 시도 등이 있어왔다. 이러한 예로는 아래와 같은 특허들이 있다.

<13> 예를 들어, 미국특허 제 5,252,588호는 폴리비닐피롤리돈을 도입한 아크릴계 점착기제를 사용하고 교차결합된 폴리비닐피롤리돈을 첨가하여 에페리손, 톨페리손 또는 그들의 염을 경피투여 제제로 제형화하는 것을 기재하고 있다.

<14> 일본특허공개 JP7145048A호는 아크릴계 수지의 단량체의 한 종류로 N-비닐-2-피롤리돈을 사용했으며, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈을 첨가하여 구아나벤즈(guanabenz)염과 구안파신(guanfacine)을 경피로 투여하는 패취제를 개시하고 있다.

<15> 국제특허공개 W0200006659A1은 아크릴계 점착기제에 글리세린, 프로필렌글리콜,

1,3-부틸렌글리콜, 디글리세린, 디프로필렌글리콜, 1,2,6-헥산트리올, 소르비톨, 폴리에틸렌글리콜 및 펜타에리트리톨과 같은 폴리하이드릭알코올류의 액상 물질을 함유시켜 수분 존재하에 피부투과성이 높은 약물을 경피로 투여하는 것을 특징으로 하고 있다.

<16> 한편, 본 발명자들은 수용성 약물 또는 염형태의 약물을 보다 높은 농도로 함유시키면서 피부흡수율도 증가시킨 경피투여형 제제를 개발하고자 광범위한 연구를 행하였고, 그 결과로서 상기 제제에 사용되는 점착기제로서 폴리에틸렌옥시드(폴리에틸렌글리콜) 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르(폴리에틸렌글리콜모노메틸에테르) 측쇄를 갖는 아크릴계 점착기제를 사용함으로써 상기 목적을 달성할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성시키기에 이르렀다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<17> 즉, 본 발명은 수용성 약물 또는 염 형태의 약물을 고농도로 함유할 수 있는 경피투여형 제제를 제공한다.

<18> 본 발명은 피부로 흡수시키고자 하는 약물 및 이 약물을 함유시킨 기제를 포함하는 경피투여형 제제로서, 상기 약물은 수용성 약물 또는 염 형태의 약물이고, 상기 기제는 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르 측쇄를 갖는 아크릴계 점착성 기제임을 특징으로 하는 제제를 제공한다.

<19> 본 발명의 제제는 기제 내의 약물의 농도를 증가시키기 위한 용해보조제를 더 함유할 수 있다.

<20> 본 발명의 제제는 또한 기제 내의 약물의 피부흡수능을 향상시키기 위하여 피부흡수촉진제를 더 함유할 수 있다.

<21> 본 발명의 경피투여형 제제는 나아가 기재 내의 약물이 향상된 안정성을 갖는 것을 또 다른 특징으로 한다.

<22> 상술한 본 발명의 특징 및 그외 다른 특징과 요지는 다음에 제시되는 상세한 설명란에 의해 당업자에게 자명하게 드러날 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

<23> 본 발명에서는 특히 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 기재내 함량을 증가시키고 피부흡수를 높여주기 위하여, 측쇄에 친수성 다량체(polymer)인 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 가지는 아크릴계 점착성 기제를 사용하는 것을 특징으로 한다.

<24> 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 아크릴계 점착기제에 대한 용해보조제를 첨가하여 경피흡수제 내에서의 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 농도를 높일 수 있다. 또한, 경피흡수 제제에서 피부로의 약물의 분배를 증가시키는 방법과 피부의 장벽 기능을 저하시켜 약물의 투과를 용이하게 하기 위하여 피부 흡수증진제를 더 함유시킬 수 있다.

<25> 일반적으로 친수성인 약물 또는 염의 형태로 된 약물은 물에 대한 용해도가 매우 크다. 따라서 일반적인 아크릴계 점착기제에 대한 용해도는 상당히 낮아 약리학적으로 효과를 발휘하기에 충분한 양의 약물을 아크릴계 점착기제에 함유시키기가 어렵다. 이러한 한계를 극복하기 위하여 본 발명자들은 친수성 다량체인 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르 등을 가지고 있는 단량체를 도입한 아크릴계 점착기제를 사용하여 친수성인 약물 또는 염의 형태로 된 약물의 아크릴계 점착기제에 대한 용해도를

증가시켜 피부흡수를 증가시켰다.

<26> 통상의 아크릴계 점착기제는 메틸메타아크릴레이트, 메틸아크릴레이트, 에틸아크릴레이트, 프로필아크릴레이트, 이소프로필아크릴레이트, 부틸아크릴레이트, 이소부틸아크릴레이트, t-부틸아크릴레이트, 부틸메타아크릴레이트, 이소부틸메타아크릴레이트, t-부틸메타아크릴레이트, 2-에틸헥실아크릴레이트, 글리시딜메틸아크릴레이트 등의 알킬(메타)아크릴레이트 단량체, 히드록시에틸아크릴레이트, 히드록시프로필아크릴레이트 등의 수산화 단량체 혹은 아크릴산, 메타아크릴산 등의 카르복실화 단량체, 또는 비닐아세테이트 등의 단량체를 공중합시켜 제조할 수 있다.

<27> 본 발명에 따른 아크릴계 점착기제는 그 측쇄에 폴리에틸렌옥시드 혹은 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 갖도록 하기 위하여, 위와 같은 단량체들과 함께; 폴리에틸렌옥시드를 제공하는 단량체로서 폴리(에틸렌글리콜)모노메타아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)아크릴레이트 등 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 제공하는 단량체로서 폴리(에틸렌글리콜)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트 등을 배합하여 공중합을 실시하여 제조하거나, 또는 이미 제조된 아크릴계 점착제의 측쇄에 폴리에틸렌글리콜 혹은 폴리에틸렌글리콜모노메틸에테르를 화학적 반응을 통하여 도입하여 제조할 수 있다.

<28> 상기에 있어서 단량체로 제공되는 폴리(에틸렌글리콜)모노메타아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)아크릴레이트 혹은 폴리(에틸렌글리콜)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트의 폴리에틸렌옥시드 (폴리에틸렌글리콜) 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르(폴리에틸렌글리콜모노메틸에테르)의 분자량 및 측쇄로 도입되는 폴리에틸렌옥시드 (폴리에틸렌글리콜) 혹은 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르(폴리에틸렌글리콜모노메틸에테르)의 분자량은 각각 50 ~ 30000, 바람직하게는 100 ~ 20000의 범위에 있을 수 있다. 최종적으

로 얻어진 중합체에서 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르의 양은 중합체에 대하여 0.01 ~ 50 중량 %이며, 바람직하게는 0.05 ~ 30 중량 %의 범위에 있다.

<29> 본 발명에 따른 폴리에틸렌옥시드 혹은 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 측쇄로 갖는 중합체는 단량체로 제공되는 폴리(에틸렌글리콜)모노메타아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)아크릴레이트 혹은 폴리(에틸렌글리콜)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트 등과 상기한 일반적인 아크릴레이트들을 적절한 비율로 하여 한꺼번에 중합시켜 얻을 수 있다. 혹은 미리 제조된 아크릴계 점착기체에 폴리에틸렌옥시드(폴리에틸렌글리콜) 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르(폴리에틸렌글리콜모노메틸에테르) 등을 나중에 도입하여 제조할 수 있다.

<30> 본 발명에 따라 경피투여형 제제에 함유될 수 있는 수용성 약물 혹은 염 형태의 약물로는 디클로페낙(diclofenac), 암페낙(amfenac), 아세클로페낙 (aceclofenac), 알클로페낙(alclofenac)의 나트륨염, 칼륨염, 디에틸암모늄염; 케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine); 에페리손(eperisone), 톨페리손 (tolperisone)의 염산염, 인산염, 메타설포산염; 옥시부티닌클로라이드(oxybutynin chloride); 디펜히드라민(diphenhydramine), 케토티펜(ketotifen), 독실라민 (doxylamine), 프로메타진(promethazine), 트리메프라진(trimепrazine)의 염산염, 브롬화수소산염, 푸마르산염, 호박산염, 주석산염; 툴로부테롤(tulobuterol), 클렌부테롤(clenbuterol), 프로카테롤(procaterol), 테르부탈린(terbutaline)의 염산염, 황산염; 히드로코티손(hydrocortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 베타메타손(betamethasone)의 초산염, 호박산염, 길초산염, 디나트륨인산염; 온단세트론 (ondansetron), 그라니세트론(granisetron), 라모세트론(ramosetron)의 염산염 등을 예시할 수 있으나, 이들 약물에

만 한정되는 것은 아니다.

- <31> 이들 약물이 제제에 포함되는 양은, 아크릴계 점착기제의 총량을 기초로 하여 1 - 50 중량%의 범위에 있을 수 있다.
- <32> 보통의 정상적인 피부를 통해 약물을 전달시키는 경피투여시스템 제제는 일반적으로 약물이 고분자 점착기제와의 상용성이 있어야 하고, 또한 제제에서 약물의 피부로의 이행이 원활하여 많은 양의 약물이 피부로 전달되어야 하며, 이렇게 피부로 이행된 약물이 피부를 투과하여 전신순환혈로 들어가야만 원하는 약효의 발현이 가능하다.
- <33> 경피투여시스템을 이용한 제제는 상기와 같이 신체 표면을 이루는 피부가 외부의 병원체나 독성물질의 체내 유입을 억제하는 장벽으로 작용하기 때문에 약물의 투과 또는 전달을 제한하므로, 이를 개선하기 위하여 피부 투과성, 특히 외부물질의 체내유입에 대한 가장 큰 장벽인 각질층의 피부 투과성을 증진시키기 위하여 피부흡수증진제가 흔히 사용된다.
- <34> 기존의 경피투여시스템에 많이 시도된 피부흡수증진제들은 대개 단순히 한가지 약물에 대해 피부투과성을 증진시키는 물질을 찾아서 적용하는 수준이어서, 실제 제형에서는 고분자 점착기제와의 상용성이 나쁘거나, 혹은 액상의 담체(vehicle)에서는 약물과 혼용했을 때 효과를 나타내지만 실제 경피투여시스템을 이용한 제형에 적용했을 경우 적절한 효과를 나타내지 못하는 경우가 많았다.
- <35> 따라서, 본 발명에서는 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 보다 효과적인 경피투여시스템 개발을 위해, 고분자 점착기제에 적용 가능한 충분한 양의 친수성 또는 염의 형태로 된 약물을 더 많이 용해할 수 있도록 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 고분자

점착기체에 대한 용해도를 높이는 용해보조제와 제제에서 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 피부로의 이행 및 피부투과를 촉진시키는 피부흡수증진제를 각각 혹은 병용하여 사용함으로써 기존 제형보다 피부흡수가 우수한 제형을 제공할 수 있었다.

<36> 상기에 기술된 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 점착기체에 대한 용해보조제의 예로는, 주로 증류수(water), 에탄올(ethanol), 이소프로판올 (isopropanol), 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 글리세린(glycerine), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 및 에톡시디글리콜(ethoxydiglycol) 등이 있으며, 이들은 점착기체 총의 0.5 ~ 50 중량% 범위 내에서 사용될 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 30 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

<37> 또한, 피부의 장벽 기능을 저하시켜 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 피부투과도를 증진시키는 피부흡수증진제의 예로는, 올레인산 등의 고급 지방산; 라우릴 알코올 등의 고급 알코올; 이소프로필 미리스테이트 등의 고급 지방산 에스테르; 글리세롤 모노라우레이트 등의 글리세린의 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 라우릴 에테르 등의 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에테르; 폴리에틸렌글리콜 라우레이트 등의 폴리에틸렌글리콜의 지방산 에스테르; 프로필렌글리콜 라우릴 에테르 등의 프로필렌글리콜의 지방산 에테르; 프로필렌글리콜 라우레이트 등의 프로필렌글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 모노라우레이트 등의 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 모노라우레이트 등의 폴리에틸렌글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 멘톨, 멘톨 유도체 및 리모넨 등의 테르펜류; 디메틸설폭사이드, 도데실설폭사이드 등의 설폭사이드류; N-메틸-2-피롤리돈 등의 피롤리돈류; 라우릴디에탄올아미드 등의 아미드류; N-히드록시 메틸락타이드, 소르비톨, 요소, 스쿠알렌, 올리브유, 미네랄유 및 그 유도체 등이 있으며, 이들은 점착기체

층의 0.5 ~ 50 중량% 범위 내에서 사용될 수 있으며, 바람직하게는 1 ~ 30 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

<38> 본 발명에 따른 경피투여형 제제는 패취, 플라스터, 테이프 또는 습포제 등의 제형으로 제작할 수 있으며, 각각의 적절한 제작방법은 당업자에게 주지되어 있다.

<39> 예를 들어, 패취의 경우에는, 대부분 제제를 보호하기 위하여 지지체 (backing material)를 사용하고 있으며, 부가적으로 적절한 지지체를 사용하여 피부흡수, 부착성 및 외관 등을 어느 정도의 범위 안에서 조절할 수 있다. 본 발명에서 사용되어지는 지지체로는 종래의 일반적인 경피투여시스템 제제에서 이용되는 지지체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 부직포, 면포, 직포 등의 공기와 수분의 투과성이 좋은 재질이나 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌비닐아세테이트, 알루미늄 처리된 폴리에틸렌 등의 단층 필름 또는 다층의 라미네이트 필름 등을 이용할 수 있고, 필요에 따라 부직포나 면포는 수분 투과력이 없는 플라스틱 필름과 적층하여 사용할 수 있다.

<40> 이하, 본 발명을 참조예, 비교예 및 실시예를 통해 보다 구체적으로 설명하나, 본 발명이 이들 참조예, 비교예 및 실시예에만 한정된 것은 아니다.

<41> 참조예 1

<42> (A) 아크릴계 점착기제-1의 제조 (비교)

<43> 2-에틸헥실아크릴레이트 40부, 아크릴산 6부, 메틸메타아크릴레이트 20부, 비닐아세테이트 34부, 과산화벤조일(BPO) 1.0부 및 에틸아세테이트(ethyl acetate) 100부를 환류냉각기, 교반기를 갖춘 반응용기에 가하고, 질소 분위기 하에 섭씨 60 도에서 서서히

교반하면서 중합반응을 진행하였다. 중합도를 조절하기 위해, 중합반응이 진행되는 동안, 반응 혼합물에 에틸아세테이트 100부를 서서히 가하면서 9시간 동안 반응시켰다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 알루미늄아세틸아세토네이트(aluminum acetyl acetate)를 교반(200 rpm)하에 중합생성물에 가하여 자체경화형(self-crosslinking) 생성물을 얻었다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도(solid content)를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여 아크릴계 점착기제로서 에틸헥실 아크릴레이트, 아크릴산, 메틸메타아크릴레이트와 비닐아세테이트의 공중합체를 얻었다.

<44> (B) 아크릴계 점착기제-2의 제조 (비교)

<45> 2-에틸헥실아크릴레이트 97.4부, 메타아크릴산 2.5부, 폴리에틸렌글리콜디메타아크릴레이트 0.1부, 과산화벤조일 1.0부 및 에틸아세테이트 100부를 환류냉각기, 교반기를 갖춘 반응용기에 가하고, 질소분위기 하에 섭씨 60도에서 서서히 교반하면서 중합반응을 진행하였다. 중합도를 조절하기 위해, 중합반응이 진행되는 동안, 반응 혼합물에 에틸아세테이트 100부를 서서히 가하면서 9시간 동안 반응시켰다. 이 때의 중합도는 99.9 %였다. 고형분의 농도를 약 40 %가 되도록 조절하였다. 이렇게 하여 아크릴계 점착기제로서 2-에틸헥실아크릴레이트, 메타아크릴레이트와 폴리에틸렌글리콜디메타아크릴레이트의 공중합체를 얻었다.

<46> (C) 아크릴계 점착기제-3의 제조 (비교)

<47> 2-에틸헥실아크릴레이트 85부, 비닐피롤리돈 15부, 과산화벤조일 0.1부를 참조예 1의 (B)와 같은 조건에서 에틸아세테이트를 가해 공중합시켰다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 아크릴계 점착기제로서 2-에틸헥실아크릴레이트와 비

닐피롤리돈의 공중합체를 얻었다.

<48> (D) 아크릴계 점착기제-4의 제조(본 발명)

<49> 2-에틸헥실아크릴레이트 65부, 폴리(에틸렌폴리콜)(400)모노메타아크릴레이트 5부(괄호안의 숫자는 폴리에틸렌글리콜의 분자량을 의미하며, 이하 동일하다.), 부틸아크릴레이트 20부, 메틸메타아크릴레이트 10부, 과산화벤조일 0.1부를 참조예 1의 (B)와 같은 조건에서 에틸아세테이트를 가해 공중합시켰다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌옥시드를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<50> (E) 아크릴계 점착기제-5의 제조 (본 발명)

<51> 폴리(에틸렌글리콜)(400)모노메타아크릴레이트 대신, 폴리(에틸렌글리콜) (1000)모노메타아크릴레이트를 사용한 것을 제외하고는 참조예 1의 (D)와 동일한 방법으로 만들었다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었으며, 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌옥시드를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<52> (F) 아크릴계 점착기제-6의 제조 (본 발명)

<53> 2-에틸헥실아크릴레이트 60부, 폴리(에틸렌폴리콜)(400)아크릴레이트 10부, 히드록시에틸아크릴레이트 5부, 메틸메타아크릴레이트 10부, 아크릴산 5부, 비닐아세테이트 10부, 과산화벤조일 0.1부를 참조예 1의 (D)와 같은 조건에서 에틸아세테이트를 가해 공중합시켰다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌

옥시드를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<54> (G) 아크릴계 점착기제-7의 제조 (본 발명)

<55> 2-에틸헥실아크릴레이트 50부, 폴리(에틸렌글리콜)(400)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트 10부, 부틸아크릴레이트 15부, 메틸메타아크릴레이트 10부, 비닐아세테이트 5부, 아크릴산 5부, 히드록시에틸아크릴레이트 5부, 과산화벤조일 0.1부를 참조예 1의 (D)와 같은 조건에서 에틸아세테이트를 가해 공중합시켰다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<56> (H) 아크릴계 점착기제-8의 제조 (본 발명)

<57> 폴리(에틸렌글리콜)(400)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트 대신, 폴리(에틸렌글리콜)(1000)모노메틸에테르모노메타아크릴레이트를 사용한 것을 제외하고는 참조예 1의 (G)와 동일한 방법으로 만들었다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었으며, 얻어진 중합체 용액에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<58> (I) 아크릴계 점착기제-9의 제조 (본 발명)

<59> 2-에틸헥실아크릴레이트 40부, 아크릴산 6부, 메틸메타아크릴레이트 20부, 비닐아세테이트 34부, 과산화벤조일(BPO) 1.0부 및 에틸아세테이트(ethyl acetate) 100부를 환류냉각기, 교반기를 갖춘 반응용기에 가하고, 질소 분위기 하에 섭씨 60 도에서 서서히 교반하면서 중합반응을 진행하였다. 중합도를 조절하기 위해, 중합반응이 진행되는 동안

, 반응 혼합물에 에틸아세테이트 100부를 서서히 가하면서 9시간 동안 반응시켰다. 합성물은 과량의 메탄올(methanol)에 침전 시킨 후 섭씨 60도 진공 오븐에서 2일간 건조하였다. 이 때 중합도는 99.9 % 이상이었다. 합성된 아크릴계 점착제 80부, 폴리(에틸렌글리콜)(400)모노메틸에테르 20부, p-톨루엔설폰산(p-toluenesulfonic acid) 0.5부, 염산 0.5부, 테트라히드로푸란(THF) 200부를 환류냉각기, 교반기를 갖춘 반응용기에 가하고, 질소 분위기하에서 섭씨 100도에서 16시간동안 교반하면서 반응을 진행하였다. 합성물은 과량의 증류수에 침전 시킨 후 섭씨 60도의 진공오븐에서 2일간 건조하였다. 얻어진 중합체에 에틸아세테이트를 적당량 가하여 고형분의 농도를 약 40 중량%로 하였다. 이렇게 하여, 측쇄에 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 가지는 아크릴계 점착기제를 얻었다.

<60> 비교예 1-1

<61> 디클로페낙나트륨(diclofenac.Na) 1.0 g을 건조중량으로 9.0 g의 참조예1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 100 μm 가 되도록 이형지(release liner) 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐(oven)에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<62> 비교예 1-2

<63> 디클로페낙나트륨(diclofenac.Na) 2.0 g, 폴리에틸렌글리콜(400) 1.0 g을 건조중량으로 8.0 g의 참조예1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지(release liner) 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐(oven)에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<64> 실시예 1

<65> 디클로페낙나트륨 2.0 g을 건조중량으로 8.0 g의 참조예 1의 (D)에서 제조한 아크릴계 점착기제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<66> 비교예 2

<67> 케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine) 1.5 g, 글리세린 1.0 g, 소르비탄모노라우레이트 0.5 g을 건조중량으로 7.0 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<68> 실시예 2

<69> 케토롤락트로메타민(ketorolac tromethamine) 2.0 g, 글리세린 1.0 g, 소르비탄모노라우레이트 0.5 g을 건조중량으로 6.5 g의 참조예 1의 (E)에서 제조한 아크릴계 점착기제-5에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<70> 비교예 3

<71> 염산에페리손 1.0 g, 폴리플라스돈 INF-10(교차결합된 폴리비닐피롤리돈) 0.5 g을 건조 중량으로 8.5 g의 참조예 1의 (C)에서 제조한 아크릴계 점착기제-3에 혼합하여 염

산에페리손을 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 이 때 폴리플라스돈 INF-10는 미세 결정상태로 점착기제층에 고르게 분산된다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<72> 실시예 3

<73> 염산에페리손 1.0 g, 증류수 0.5g을 건조 중량으로 8.5 g의 참조예 1의 (D)에서 제조한 아크릴계 점착기제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<74> 비교예 4-1

<75> 염산톨페리손 0.5 g, 에톡시디글리콜 0.5g, 폴리플라스돈 INF-10 0.5 g을 건조 중량으로 8.5 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 혼합하여 염산톨페리손을 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 이 때 폴리플라스돈 INF-10는 미세 결정상태로 점착기제층에 고르게 분산된다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<76> 비교예 4-2

<77> 염산톨페리손 0.5 g, 에톡시디글리콜 0.5g, 폴리플라스돈 INF-10 0.5 g을 건조 중량으로 8.5 g의 참조예 1의 (C)에서 제조한 아크릴계 점착기제-3에 혼합하여 염산톨페리손을 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오

본에서 20분 동안 건조하였다. 이 때 폴리플라스돈 INF-10는 미세 결정상태로 점착기제 층에 고르게 분산된다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<78> 실시예 4

<79> 염산톨페리손 0.5 g, 에톡시디글리콜 0.5g, 증류수 0.5 g을 건조 중량으로 8.5 g의 참조예 1의 (D)에서 제조한 아크릴계 점착기제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<80> 비교예 5

<81> 옥시부티닌클로라이드(oxybutynin.Cl) 1.5 g, 프로필렌글리콜 0.5 g, 라우릴디에탄올아미드 0.5 g을 건조중량 7.5 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 150 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리우레탄 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<82> 실시예 5

<83> 옥시부티닌클로라이드(oxybutynin.Cl) 3.0 g, 프로필렌글리콜 0.5 g, 라우릴디에탄올아미드 0.5 g을 건조중량 6.0 g의 참조예 1의 (E)에서 제조한 아크릴계 점착기제-5에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 75 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리우레탄 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<84> 비교예 6

<85> 염산디펜히드라민(diphenhydramine.HCl) 0.7 g, 글리세린 1.0 g, N-메틸-2-피롤리돈 1.0 g을 예 건조중량 7.3 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 80 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리프로필렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다

<86> 실시예 6

<87> 염산디펜히드라민(diphenhydramine.HCl) 1.5 g, 글리세린 1.0 g과 N-메틸-2-피롤리돈 1.0 g을 예 건조중량 6.5 g의 참조예 1의 (F)에서 제조한 아크릴계 점착기제-6에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리프로필렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다

<88> 비교예 7

<89> 푸마르산케토티펜(ketotifen fumarate) 1.0 g과 디메틸설폭사이드 1.0 g을 건조중량 8.0 g의 참조예 1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 90 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<90> 실시예 7

<91> 푸마르산케토티펜(ketotifen fumarate) 1.0 g과 디메틸설폭사이드 1.0 g을 건조중량 8.0 g의 참조예 1의 (G)에서 제조한 아크릴계 점착기제-7에 녹인 다음, 건조 후 두

께가 약 90 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<92> 비교예 8

<93> 호박산독실라민(doxylamine succinate) 0.3 g, 폴리에틸렌글리콜(400) 1.0 g과 이소프로필미리스테이트 1.0 g을 건조중량 7.7 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 90 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<94> 실시예 8

<95> 호박산독실라민(doxylamine succinate) 0.6 g, 폴리에틸렌글리콜(400) 1.0 g과 이소프로필미리스테이트 1.0 g을 건조중량 7.4 g의 참조예 1의 (H)에서 제조한 아크릴계 점착기제-8에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 45 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<96> 비교예 9

<97> 염산프로메타진(promethazine.HCl) 0.5 g, 프로필렌글리콜 0.5 g, 폴리옥시에틸렌(2)라우릴에테르 1.0 g을 건조중량 8.0 g의 참조예 1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 80 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<98> 실시예 9

<99> 염산프로메타진(promethazine.HCl) 1.0 g, 프로필렌글리콜 0.5 g, 폴리옥시에틸렌 (2)라우릴에테르 1.0 g을 건조중량 7.5 g의 참조예 1의 (D)에서 제조한 아크릴계 점착기 제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트 하여 패취를 제조하였다.

<100> 비교예 10

<101> 주석산트리메프라진(trimeprazine tartrate) 1.0 g, 에톡시디글리콜 0.5 g, 소르비 탄모노라우레이트 1.0 g을 건조중량 7.5 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착 기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 100 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리우레탄 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<102> 실시예 10

<103> 주석산트리메프라진(trimeprazine tartrate) 2.0 g, 에톡시디글리콜 0.5 g, 소르비 탄모노라우레이트 1.0 g을 건조중량 6.5 g의 참조예 1의 (E)에서 제조한 아크릴계 점착 기제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지 상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리우레탄 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<104> 비교예 11

<105> 염산톨로부테롤(tulobuterol.HCl) 0.5 g, 프로필렌글리콜모노라우레이트 1.0 g을

건조중량 8.5 g의 참조예 1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<106> 실시예 11

<107> 염산톨로부테롤(tulobuterol.HCl) 1.0 g, 프로필렌글리콜모노라우레이트 1.0 g을 건조중량 8.0 g의 참조예 1의 (F)에서 제조한 아크릴계 점착기제-6에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<108> 비교예 12

<109> 염산톨로부테롤 대신 염산클렌부테롤(clenbuterol.HCl)을 사용한 것을 제외하고는 비교예11과 동일하게 패취를 제조하였다.

<110> 실시예 12

<111> 염산톨로부테롤 대신 염산클렌부테롤(clenbuterol.HCl)을 사용한 것을 제외하고는 실시예11과 동일하게 패취를 제조하였다.

<112> 비교예 13

<113> 초산히드로코티손(hydrocortisone acetate) 0.2 g, 폴리에틸렌글리콜(400) 0.5 g, 폴리옥시에틸렌(2)라우릴에테르 1.0 g을 건조중량 8.3 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 60 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리프로필렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<114> 실시예 13

<115> 초산히드로코티손(hydrocortisone acetate) 0.4 g, 폴리에틸렌글리콜(400) 0.5 g, 폴리옥시에틸렌(2)라우릴에테르 1.0 g을 건조중량 7.9 g의 참조예 1의 (G)에서 제조한 아크릴계 점착기제-7에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 30 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리프로필렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<116> 비교예 14

<117> 디나트륨인산덱사메타손(dexamethasone disodium phosphate) 0.3 g, 글리세린 1.0 g, 프로필렌글리콜모노라우레이트 1.0 g을 건조중량 7.7 g의 참조예 1의 (B)에서 제조한 아크릴계 점착기제-2에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 80 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<118> 실시예 14

<119> 디나트륨인산덱사메타손(dexamethasone disodium phosphate) 0.6 g, 글리세린 1.0 g, 프로필렌글리콜모노라우레이트 1.0 g을 건조중량 7.4 g의 참조예 1의 (H)에서 제조한 아크릴계 점착기제-8에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 40 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<120> 비교예 15

<121> 염산온단세트론(ondansetron.HCl) 0.8 g, 에톡시디글리콜 1.0 g, 폴리옥시에틸렌

(2)올레일에테르 1.0 g을 건조중량 7.2 g의 참조예 1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기 제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 100 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<122> 실시예 15

<123> 염산온단세트론(ondansetron.HCl) 1.6 g, 에톡시디글리콜 1.0 g, 폴리옥시에틸렌 (2)올레일에테르 1.0 g을 건조중량 6.4 g의 참조예 1의 (D)에서 제조한 아크릴계 점착기 제-4에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<124> 비교예 16

<125> 염산그라니세트론(granisetron.HCl) 0.5 g, 폴리에틸렌글리콜(1000) 1.0 g, 폴리옥시에틸렌(2)올레일에테르 1.0 g을 건조중량 7.5 g의 참조예 1의 (A)에서 제조한 아크릴계 점착기 제-1에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 100 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<126> 실시예 16

<127> 염산그라니세트론(granisetron.HCl) 1.0 g, 폴리에틸렌글리콜(1000) 1.0 g, 폴리옥시에틸렌(2)올레일에테르 1.0 g을 건조중량 7.0 g의 참조예 1의 (I)에서 제조한 아크릴계 점착기 제-9에 녹인 다음, 건조 후 두께가 약 50 μm 가 되도록 이형지상에 코팅하여 섭

씨 80도 오븐에서 20분 동안 건조하였다. 여기에 폴리에틸렌테레프탈레이트 필름을 라미네이트하여 패취를 제조하였다.

<128> 실험예 1 : 경피흡수시험

<129> 체중이 약 350 g인 수컷 기니아픽의 복부털을 전기 제모기(hair clipper)로 깎은 다음 전기면도기(shaver)로 완전히 제모한 후 일정 복부 부위의 전피부(full skin)을 절취하여 냉동(영하 20 ℃ 이하) 보관한 후 시험에 필요한 때에 녹여서 사용하였다.

<130> 녹인 피부를 2×2 cm² 정도로 자른 후 비교예 및 실시예에서 제조한 패취를 1.5×1.5 cm²의 크기로 잘라 피부의 각질층 면에 부착하였다.

<131> 프란츠 타입의 글래스 확산기구(franz-type diffusion cell)의 패취를 부착한 부분이 위를 향하게 피부를 설치한 후 밀부분의 공간에는 약물에 따라 증류수 또는 적당한 pH의 완충용액을 넣고 확산기구의 온도는 섭씨 37도를 유지시켰다.

리셉터용액(완충용액)을 일정한 속도(600 rpm)로 교반하였다. 미리 정해진 시간이 경과한 후 리셉터부분의 용액을 채취하고, 채취한 양 만큼의 새로운 완충용액을 보충해 주었다. 채취한 시료는 고속액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 농도를 측정하였다. 시험 결과를 표 1에 나타내었다.

<132>

【표 1】

기니아피 피부를 통한 친수성 또는 염의 형태로 된 약물의 피부흡수

패취 번호	24시간 피부흡수량($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
비교예 1-1	95.6 \pm 10.3
비교예 1-2	152.4 \pm 14.9
실시예 1	201.5 \pm 21.1
비교예 2	43.1 \pm 8.8
실시예 2	77.8 \pm 17.4
비교예 3	11.6 \pm 3.4
실시예 3	83.1 \pm 26.4
비교예 4-1	15.4 \pm 6.6
비교예 4-2	56.3 \pm 14.8
실시예 4	98.2 \pm 30.6
비교예 5	39.5 \pm 8.7
실시예 5	85.5 \pm 16.3
비교예 6	83.0 \pm 28.2
실시예 6	141.4 \pm 45.0
비교예 7	7.8 \pm 2.1
실시예 7	16.6 \pm 1.8
비교예 8	15.7 \pm 1.6
실시예 8	22.2 \pm 6.3
비교예 9	62.2 \pm 6.5
실시예 9	80.6 \pm 19.0
비교예 10	29.1 \pm 5.6
실시예 10	81.0 \pm 21.8
비교예 11	88.8 \pm 33.1
실시예 11	112.4 \pm 37.6
비교예 12	75.9 \pm 22.3
실시예 12	101.8 \pm 21.8
비교예 13	9.7 \pm 2.2
실시예 13	16.3 \pm 4.1
비교예 14	26.2 \pm 8.1
실시예 14	43.9 \pm 16.7
비교예 15	20.8 \pm 8.3
실시예 15	35.7 \pm 11.2
비교예 16	15.7 \pm 4.2
실시예 16	24.3 \pm 7.7

<133> 시험예 2 : 패취 내에서의 약물의 안정성 시험

<134> 제조된 패취를 알루미늄 팩에 넣어 질소가스로 충전한 후 밀봉하여 섭씨 40도, 상대습도 75 % 오븐에 넣어 보관하면서 정해진 기간이 경과한 후 개봉하여 약물을 추출하여 고속액체크로마토그래피를 이용하여 약물의 잔존량을 측정하였다. 시험결과를 표 2에 나타내었다.

<135> 【표 2】

패취 내에서의 약물의 안정도

패취 번호	잔존량(%)			
	1개월	2개월	3개월	6개월
비교예 4-1	95.3	92.8	90.2	75.7
비교예 4-2	97.6	95.9	92.8	91.0
실시예 4	98.6	102.3	99.3	99.5
비교예 7	94.3	89.1	86.7	82.3
실시예 7	99.1	96.8	94.1	92.5
비교예 11	93.0	85.5	80.4	66.0
실시예 11	100.9	94.3	92.1	90.3

<136> 시험예 3 : 용출시험

<137> 제조된 패취의 용출시험은 미국약전 제 24 판(USP 24)의 용출시험규정(DRUG RELEASE)의 Transdermal Delivery Systems의 패들오버디스크(paddle over disk) 시험법에 따라 시험하였다.

<138> 용출기의 용출용기에 용출액으로 약물에 따라 증류수 또는 적당한 완충액 500ml을 넣고, 시험온도는 섭씨 32 \pm 0.5도, 패들의 회전속도는 100rpm으로 하였다.

<139> 용출시작 후 1시간, 4시간 또는 24시간마다 시험액 1ml씩을 취해 고속액체크로마토 그래피를 사용하여 용출된 약물의 양을 측정하였다. 용액을 채취할 때마다 미리 섭씨 32 \pm 0.5도로 데운 완충액을 보충해 주었다. 결과를 도1에 나타내었다. 동일한 방법으로 실시예 8 및 비교예 8의 패취에 대해서 실험을 하고 그 결과를 도 2에 도시하였다.

<140> 표1 및 도1 내지 도 2에서 보는 바와 같이 본 발명에 의한 실시예들에서의 염의 형태로 된 약물의 경피흡수율과 용출속도가 비교예들에서의 그것들에 비해 우수하였다.

<141> 표2에서 보는 바와 같이 본 발명에 의한 실시예4, 실시예7 및 실시예11에서의 약물



의 안정도가 비교예4-1, 비교예4-2, 비교예7, 비교예11에 비해 우수하였다.

【발명의 효과】

<142> 이상 설명한 바와 같은 본 발명의 경피투여형 제제는 그 기재로서 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 측쇄에 갖는 아크릴계 점착기제를 사용함으로써, 수용성 약물 혹은 염 형태의 약물을 유효 농도로 함유할 수 있고, 피부흡수능이 우수하며 제제내에서의 약물의 안정성도 우수한 장점이 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

피부를 통해 전달하고자 하는 약물 및 점착기제를 함유하는 경피투여형 제제로서, 상기 약물은 수용성 약물 또는 염 형태의 약물이고; 및 상기 점착기제는 측쇄에 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르를 갖는 아크릴계 점착기제임을 특징으로 경피투여형 제제.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 용해보조제 또는 피부흡수증진제의 1종, 혹은 이들을 병용하여 더 함유함을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약물은 점착기제에 대하여 1.0 ~ 50 중량% 범위 내로 함유되어 있음을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【청구항 4】

제1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르는 분자량이 50 ~ 30000의 범위에 있고, 아크릴계 점착기제에 대하여 0.01 ~ 50 중량%의 양으로 도입되어 있음을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 폴리에틸렌옥시드 또는 폴리에틸렌옥시드모노메틸에테르는 분자량이 100 ~20000 범위에 있고, 아크릴계 점착기제에 대하여 0.05 ~ 30 중량%의 양으로 도입되어 있음을 특징으로 하는 경피투여용 제제.

【청구항 6】

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 약물은 디클로페낙(diclofenac), 암페낙(amfenac), 아세클로페낙(aceclofenac), 알클로페낙(alclofenac)의 나트륨염, 칼륨염, 디에틸암모늄염; 케톨락트로메타민(ketorolac tromethamine); 에페리손(eperisone), 톨페리손(tolperisone)의 염산염, 인산염, 메타설폰산염; 옥시부티닌클로라이드(oxybutynin chloride); 디펜히드라민(diphenhydramine), 케토티펜(ketotifen), 독실라민(doxylamine), 프로메타진(promethazine), 트리메프라진(trimoprazine)의 염산염, 브롬화수소산염, 푸마르산염, 호박산염, 주석산염; 툴로부테롤(tulobuterol), 클렌부테롤(clenbuterol), 프로카테롤(procaterol), 테르부탈린(terbutaline)의 염산염, 황산염; 히드로코티손(hydrocortisone), 덱사메타손(dexamethasone), 베타메타손(betamethasone)의 초산염, 호박산염, 길초산염, 디나트륨인산염; 온단세트론(ondansetron), 그라니세트론(granisetron), 라모세트론(ramosetron)의 염산염 중에서 선택된 1종 또는 그 이상임을 특징으로 하는 경피투여용제제.

【청구항 7】

제 2항에 있어서, 용해보조제는 에탄올, 이소프로판올, 폴리에틸렌글리콜(분자량 200~2000), 에톡시디글리콜, 증류수, 프로필렌글리콜, 글리세린, 디메틸설폭사이드 중 선택된 한가지 또는 두가지 이상이고, 점착기제 층에 대하여 0.5 ~ 50중량%의 양으로 함유됨을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【청구항 8】

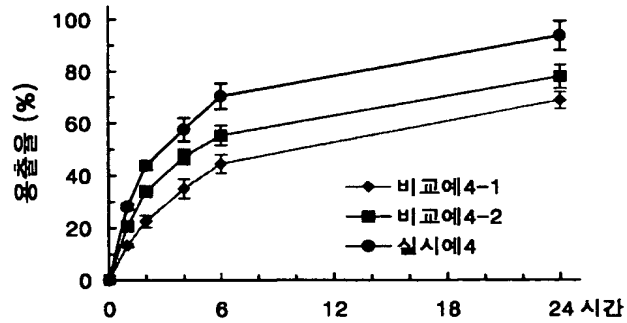
제2항에 있어서, 피부흡수증진제는 폴리옥시에틸렌(2)라우릴에테르, 폴리옥시에틸렌(2)올레일에테르, 프로필렌글리콜모노라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 라우릴디에탄올아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 이소프로필미리스테이트 중 선택된 한가지 또는 두가지 이상이고, 점착기제 층에 대하여 0.5 ~ 50중량%의 양으로 함유됨을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【청구항 9】

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 용해보조제 및 피부흡수증진제는 각각 점착기제 층에 대하여 1 ~ 30 중량%의 양으로 함유됨을 특징으로 하는 경피투여형 제제.

【도면】

【도 1】



【도 2】

